

## فراوانی و الگوی مقاومت دارویی اشرشیاکلی های تولید کننده بتا لاکتاماز وسیع الطیف در نمونه های کلینیکی بیمارستان الزهراء (س) اصفهان، ۱۳۸۶

دکتر حسین فاضلی<sup>۱\*</sup>، محمد محسن حسینی<sup>\*\*</sup>، پرویز محمدی قلائی<sup>\*\*\*</sup>

<sup>\*</sup>استادیار گروه میکروبیولوژی - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، <sup>\*\*</sup>کارشناس آزمایشگاه میکروبیشناسی - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، <sup>\*\*\*</sup>دانشجوی

دکترای داروسازی - دانشکده داروسازی - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان.

تاریخ دریافت: ۸۷/۱/۲۱ تاریخ تایید: ۸۷/۸/۲۵

### چکیده:

**زمینه و هدف:** اشرشیاکلی تولید کننده بتالاکتامازهای وسیع الطیف (ESBL) به علت مقاومت به آنتی بیوتیک های مختلف، مشکلات درمانی زیادی را ایجاد کرده است. هدف از این مطالعه تعیین شیوع اشرشیاکلی های تولید کننده ESBL و الگوهای مقاومت آنتی بیوتیکی آنها بوده است. **روش بررسی:** در این مطالعه توصیفی - تحلیلی ۲۷۸ نمونه کلینیکی اشرشیاکلی از بیمارستان الزهراء (س) اصفهان جمع آوری و با کشت در محیط های انتخابی و تست های بیوشیمیایی تایید شد. برای تشخیص ایزوله های ESBL از روش استفاده از دو دیسک آموکسی سیلین به علاوه کلوانینک اسید و سفوتاکسیم و در آزمون تاییدی (طبق پیشنهاد های NCCLS) حساسیت نمونه ها توسط روش دیسک دیفیوژن به ۱۰ آنتی بیوتیک تعیین گردید. داده ها با استفاده از آزمون های آماری کای دو تجزیه و تحلیل شد. **یافته ها:** از ۲۷۸ نمونه جدا شده ۱۵۰ نمونه (۵۳/۹٪) تولید کننده ESBL بودند. همه سوش ها به ایمی پنم و مروپنم حساس بودند. در مقایسه مقاومت آنتی بیوتیکی بین سوش های تولید کننده ESBL و سوش هایی که قادر به تولید ESBL نبودند، اختلاف معنی داری در مورد کینولون ها و آمینوگلیکوزیدها مشاهده شد ( $P < 0.05$ ). **نتیجه گیری:** با توجه به شیوع بالای اشرشیا کلی های تولید کننده ESBL و مقاوم به کینولون ها و آمینوگلیکوزیدها، پیشنهاد می شود که شناسایی اشرشیاکلی های تولید کننده ESBL در دستور کار آزمایشگاه های تشخیص طبی قرار گیرد و تجویز سفالوسپورین ها به باکتری های حساس محدود گردد.

**واژه های کلیدی:** اشرشیاکلی، بتالاکتامازهای وسیع الطیف، مقاومت آنتی بیوتیکی.

### مقدمه:

عفونت های ناشی از آن، آنتی بیوتیک های بتالاکتام بکار برده می شود. امروزه با ظهور فزاینده آنزیم های بتالاکتاماز، کارآیی این داروها کاهش یافته است. بتالاکتامازهای وسیع الطیف (ESBLs) گروهی از آنزیم ها هستند که نخستین بار در اواسط دهه ۱۹۸۰ در غرب اروپا و در باکتری کلبسیلا جداسازی گردید (۲). سپس در گونه های مختلف انتروباکتریاسه یافت شد، اما

مقاومت میکروبی در بیماران بستری در بیمارستان یک مسئله مهم و بحرانی می باشد، زیرا مقاومت در برابر آنتی بیوتیک ها در انواع زیادی از پاتوژن ها بخصوص عوامل ایجاد کننده عفونت بیمارستانی، به طور فزاینده ای دیده شده است (۱). یکی از پاتوژن های جدا شده از عفونت های بیمارستانی، اشرشیاکلی می باشد که غالباً جهت کنترل

<sup>۱</sup> نویسنده مسئول: اصفهان - دانشگاه علوم پزشکی - دانشکده پزشکی - گروه میکروبیولوژی - تلفن: ۷۹۲۲۴۳۹ - ۰۳۱۱، E-mail: h\_fazeli@med.mui.ac.ir

گونه ای که بیشترین شیوع را از این نظر داشت اشرشیاکلی بود (۳). آنزیم های تولید شده توسط این باکتری ها قادر به هیدرولیز سفالوسپورین های وسیع الطیف می باشد (۲). اغلب ارگانیزم های حاوی این آنزیم ها، نسبت به کاربامپن ها حساس باقی مانده اند، در حالی که فعالیت آنها نسبت به سیپروفلوکساسین و سفپیم و ترکیبات حاوی بتالاکتام و مهار کننده بتالاکتاماز متغیر می باشد (۴). باکتری های تولید کننده بتالاکتامازهای وسیع الطیف (ESBL) یک مشکل بزرگ در سراسر دنیا هستند زیرا الگوی مقاومت دارویی گسترده ای از خود نشان می دهند و باعث افزایش مرگ و میر بیماران بستری در بیمارستان می شوند (۵). شیوع این باکتری ها در نمونه های کلینیکی در نواحی جغرافیایی مختلف فرق می کند (۶-۸).

دانش ما در مورد الگوهای حساسیت این باکتری هادر یک ناحیه جغرافیایی به مصرف صحیح و معقول آنتی بیوتیک ها کمک خواهد کرد. امروزه تعداد ارگانیزم هایی که قادر به تولید آنزیم های بتالاکتاماز وسیع الطیف هستند در حال افزایش است و این مسئله بعنوان یکی از بحران های موجود در درمان عفونت های ناشی از این باکتری ها مطرح است. انتقال و انتشار سریع ارگانیزم هایی که قادر به تولید آنزیم های مذکور هستند، باعث بالا رفتن میزان عفونت های بیمارستانی مربوطه در سراسر دنیا شده است (۹). اشرشیاکلی یکی از باکتری هایی است که قادر به تولید آنزیم های بتالاکتامازهای وسیع الطیف می باشد (۱۰). این باکتری عضو اصلی خانواده انتروباکتریاسه و عامل بسیاری از عفونت های بیمارستانی همانند سپسیس، گاستروانتریت، مننژیت نوزاد و خصوصاً عفونت های ادراری شناخته شده است. ژن تولید کننده بتالاکتامازهای وسیع الطیف بر روی پلاسمید واقع شده و مقاومت متقاطع نسبت به کلاس های دیگر آنتی بیوتیک ها را هم ممکن

می سازد، که این امر موجب محدودیت در انتخاب درمان آنتی بیوتیکی می شود (۱۱، ۱۲). آزمون های تعیین حساسیت معمول که در آزمایشگاه های بالینی انجام می شوند قادر به تشخیص سویه های تولید کننده ESBL نبوده و حتی گاهی نمونه های مقاوم را حساس به سفالوسپورین های وسیع الطیف نشان می دهند (۱۳). لازم است که شیوع باکتری های تولید کننده ESBL در هر ناحیه ای مشخص شود تا تدابیر درستی برای درمان عفونت های ایجاد شده توسط این ارگانیزم های مقاوم اتخاذ شود. هدف این مطالعه شناسایی حضور بتالاکتامازهای وسیع الطیف (ESBL) در نمونه های کلینیکی اشرشیاکلی و تعیین مقاومت آنتی بیوتیکی این باکتری ها در شرایط آزمایشگاه بود.

### روش بررسی:

این مطالعه، یک مطالعه توصیفی-تحلیلی بوده و جامعه مورد مطالعه شامل باکتری های اشرشیاکلی جدا شده از نمونه های کلینیکی بیماران بستری در بیمارستان می باشد. ۲۷۸ نمونه کلینیکی شامل ادرار، خون، آبسه، زخم، مایع مغزی-نخاعی و نمونه های سوآپ از بیماران بستری در بیمارستان الزهراء<sup>(ع)</sup> اصفهان در سال ۱۳۸۶ جمع آوری و از نظر تولید ESBL بررسی شد.

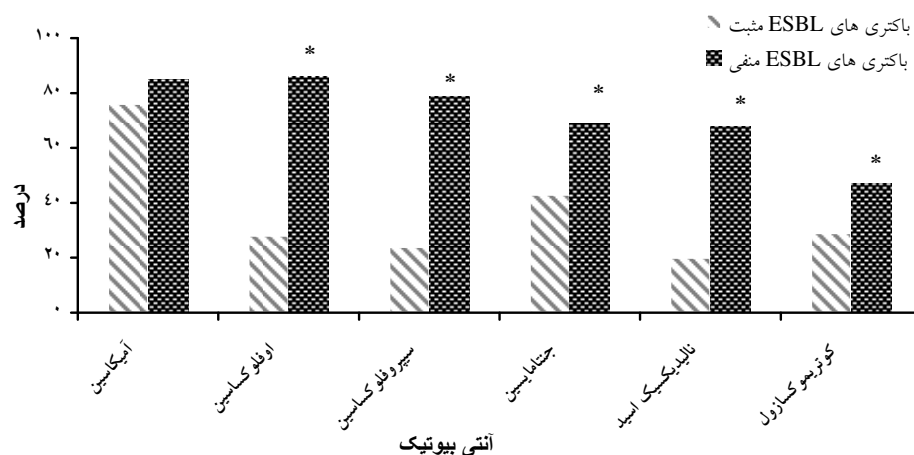
**مواد مورد استفاده:** اشرشیاکلی (PTCC1399) و کلبسیلا پنومونی (ATCC 48188) بعنوان کنترل از مرکز پژوهش های علمی و صنعتی ایران و آزمایشگاه مرجع سلامت، محیط های کشت شامل مولر-هیتون آگار، بلاد آگار، مک کانکی و ائوزین متیلن بلو، TSI، SIM، MR\_VP از شرکت مرک آلمان و دیسک های آنتی بیوتیکی شامل: ایمی پنم (۱۰ μg)، مروپنم (۱۰ μg)، سفتازیدیم (۳۰ μg)، سفوتاکسیم (۳۰ μg)، سیپروفلوکساسین (۵ μg)، نالیدیکسیک اسید (۳۰ μg)، اوفلوکساسین (۱۰ μg)، آمیکاسین (۳۰ μg)، جنتامایسین (۱۵ μg) و کوتریموکسازول (۲۵ μg) از شرکت هایمدیای هند تهیه گردید.

**روش انجام مطالعه:** ابتدا باکتری اشرشیاکلی از نمونه ها با انجام کشت نمونه ها بر روی محیط کشت بلاد آگار، مک کانکی و ائوزین متیلن بلو جداسازی گردید و با انجام تست های بیوشیمیایی تخمیر گلوکز، لاکتوز، تولید گاز، تولید اندول از تریتوفان، واکنش ووگس-پروسکوئر (تولید استیل متیل کاربینول از دکستروز) بر روی محیط های TSI، SIM و MR\_VP تشخیص داده شده و تایید گردید. باکتری های جدا سازی و تایید شده بر روی محیط کشت مولر-هینتون آگار کشت داده شد. فعالیت ESBL با روش استفاده از دو دیسک (آموکسی سیلین به علاوه کلوالانیک اسید و سفوتاکسیم) و با آزمون تاییدی طبق پروتکل NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) غربالگری شد (۱۴). دیسک های آنتی بیوتیکی شامل آموکسی سیلین به علاوه کلوالانیک اسید (به ترتیب به مقادیر ۲۰ و ۱۰ میکروگرم) و سفوتاکسیم (۳۰ میکروگرم) با فاصله ۱۵mm از هم مورد استفاده قرار گرفته، انکوبه شد و ارگانیزمی که ناحیه مهاری سفوتاکسیم آن یک گسترش واضح به سمت دیسک حاوی آموکسی سیلین و کلوالانیک اسید نشان داد، بعنوان تولید کننده ESBL در نظر گرفته شد (۱۴).

بعنوان آزمون تاییدی (طبق پروتکل NCCLS) در حین آزمایش آنتی بیوتیک های سفنازیدیم (۳۰ میکروگرم) و سفنازیدیم به همراه کلوالانیک اسید (به ترتیب به مقادیر ۳۰ و ۱۰ میکروگرم) بر روی محیط کشت مولر-هینتون آگار قرار داده شده و انکوبه گردید. باکترهایی که قطر هاله عدم رشد دیسک حاوی سفنازیدیم و کلوالانیک اسید در مقایسه با دیسک سفنازیدیم به تنهایی، بیش از ۵mm افزایش داشت بعنوان ESBL در نظر گرفته می شد (۱۴). حساسیت ضد میکروبی بر طبق دستور العمل های NCCLS بوسیله روش دیسک دیفیوژن صورت گرفت (۱۴).  
به منظور تجربه و تحلیل الگوی حساسیت به آنتی بیوتیک های غیر بتالاکتام در اشرشیا کلی های از تست کای دو استفاده گردید.

### یافته ها:

از ۲۷۸ نمونه اشرشیاکلی، ۱۵۰ نمونه (۵۳/۹٪) قادر به تولید ESBL بودند. از لحاظ منبع و توزیع اشرشیاکلی تولید کننده ESBL در نمونه ها مشخص شد که ۶۲ درصد آنها از ادار، ۲۹ درصد آنها از آبسه و زخم و ۹ درصد از نمونه های کلینیکی دیگر بود.



**نمودار شماره ۱:** مقایسه حساسیت آنتی بیوتیکی سوش های اشرشیاکلی تولید کننده بتالاکتامازهای وسیع الطیف (ESBL) و سوش های اشرشیاکلی که ESBL تولید نمی کنند، با آنتی بیوتیک های غیر بتالاکتام. \* $P < 0.05$  بین دو گروه.

بر اساس معیارهای مقاومت (طبق پیشنهاد های NCCLS) همه سوش ها به مروپنم و ایمنی پنم حساس بودند. آمیکاسین علیه ۷۶ درصد از نمونه ها موثر بود. حساسیت نمونه ها به جنتامایسین و کوتریموکسازول به ترتیب ۴۳/۳ و ۲۹/۳ درصد و حساسیت به اوفلوکساسین، سیپروفلوکساسین و نالیدیکسیک اسید (کینولون ها) به ترتیب ۲۸، ۲۴ و ۲۰ درصد بود. سفنازیم و سفوتاکسیم به ترتیب علیه ۲۴ و ۲۲ درصد نمونه ها موثر بودند. در مقایسه مقاومت آنتی بیوتیکی در بین سوش های اشرشیاکلی تولید کننده ESBL ( $n=150$ ) و سوش های اشرشیاکلی که ESBL تولید نمی کنند ( $n=128$ ) از لحاظ آماری تفاوت های قابل توجهی برای سیپروفلوکساسین، نالیدیکسیک اسید، اوفلوکساسین، کوتریموکسازول و جنتامایسین وجود داشت ( $P<0.05$ ) (نمودار شماره ۱).

## بحث:

امروزه عفونت های بیمارستانی یکی از مشکلات عمده در بیمارستان ها بوده و اشرشیاکلی بخصوص اشرشیاکلی های تولید کننده بتالاکتاماز های وسیع الطیف از مهم ترین عوامل پاتوژن ایجاد کننده این عفونت ها می باشند، به طوری که در مطالعه Melzer و همکاران ۶۰/۸ درصد باکتری های منجر به مرگ، ناشی از اشرشیاکلی های تولید کننده ESBL بوده است (۱۵). به نظر می رسد پیدایش و انتشار باکتری های مولد ESBL غالباً ناشی از استفاده گسترده داروهای بتالاکتام وسیع الطیف باشد، به طوری که امروزه شاهد افزایش روز افزون این باکتری ها در بخش های مختلف بیمارستان هستیم. شیوع اشرشیاکلی تولید کننده ESBL در نمونه های کلینیکی در این مطالعه ۵۳/۹ درصد بود. در مطالعه Tasli و همکاران در ترکیه تولید آنزیم بتالاکتاماز وسیع الطیف در سویه های اشرشیاکلی معادل ۱۷ درصد (۱۶) و در مطالعه Villegas در کلمبیا ۴/۷-۳/۳ درصد (۱۷) گزارش شده است. از طرفی مطالعه Zhou

در شانگ های نشان داده است ۴۷/۴ درصد اشرشیاکلی های جدا شده از بیماران، تولید کننده آنزیم فوق بوده اند (۱۸). در مطالعه دیگری که توسط WU و همکارانش در بیمارستان های تایوان انجام شد، اشرشیا کلی تولید کننده ESBL به میزان ۱۸/۱۸ درصد یکی از فراوان ترین ایزوله های مولد آنزیم بتالاکتاماز وسیع الطیف بوده است (۱۹). در حالی که در لبنان این میزان را ۲۸/۱ درصد گزارش نمودند (۲۰). مطالعات انجام شده در تهران نشان می دهد شیوع باکتری های تولید کننده ESBL در کشور ما بالا است (۶۰/۷۸٪) و در مطالعه دیگری در بخش های ICU این میزان ۶۰/۶ درصد گزارش شده است (۲۱، ۲۲). مقایسه این نتایج نشان می دهد که میزان ESBL در سوش های ایزوله شده از کشورهای مختلف و همچنین در یک کشور از یک بیمارستان با بیمارستان های دیگر متفاوت می باشد که این مسئله بستگی به سیستم کنترل عفونت و نحوه درمان بیماران آن بیمارستان دارد. ریسک فاکتورهای مختلفی در افزایش میزان باکتری های تولید کننده ESBL دخالت دارند که طولانی بودن مدت زمان بستری در بیمارستان، مصرف بیش از اندازه آنتی بیوتیک ها (از جمله سفالوسپورین های نسل سوم)، استفاده از کاتترهای عروقی و ادراری، نگهداری طولانی در ICU، سابقه جراحی و کار برد غیر منطقی و ناکافی درمان های ضد میکروبی از جمله این موارد می باشد (۲، ۲۳).

مقایسه نتایج الگوهای حساسیت آنتی بیوتیکی در نمونه های تولید کننده ESBL بدست آمده از این تحقیق و نتایج حاصل از تحقیق شاهچراغی و همکاران بیان کننده افزایش مقاومت آنتی بیوتیکی در سوش های بالینی اشرشیاکلی تولید کننده ESBL می باشد (۲۴) و این امر بخصوص در مورد آنتی بیوتیک های جنتامایسین، آمیکاسین، سیپروفلوکساسین و سفوتاکسیم بسیار فاحش است. در مطالعه Moubareck و همکاران تمامی نمونه های ESBL مثبت، مقاوم به سفنازیدیم

آنتی بیوتیک ها می تواند منجر به کاهش تولید سوش های تولید کننده ESBL شود. اطلاعات بدست آمده از این مطالعه و مطالعات دیگر پیشنهاد می کند که آزمایشگاه های بالینی بایستی آزمونهای را بکار گیرند که توانایی تشخیص ESBL را داشته باشد. چرا که آزمون های تعیین حساسیت معمول که در آزمایشگاه های بالینی صورت می گیرند، نمی توانند سوش های تولید کننده ESBL را تشخیص دهند و حتی گاهی نمونه های مقاوم را حساس به سفالوسپورین های وسیع الطیف نشان می دهند.

### نتیجه گیری:

با توجه به شیوع بالای اشرشیا کلی های تولید کننده ESBL و مقاوم به کینولون ها و آمینوگلیکوزیدها پیشنهاد می شود که شناسایی اشرشیا کلی های تولید کننده ESBL در دستور کار آزمایشگاه تشخیص طبی قرار گیرد و تجویز سفالوسپورین ها به باکتری های حساس محدود گردد.

### تشکر و قدردانی:

بدینوسیله از کلیه همکارانی که ما را در انجام این طرح ما را یاری رساندند تشکر و قدردانی می نمایم

بودند و در مطالعه شاهچراغی ۶۴ درصد از نمونه های ESBL مثبت مقاوم به این آنتی بیوتیک شناخته شده اند (۲۵،۲۴). در این مطالعه ۷۶ درصد از نمونه های ESBL مثبت مقاوم به سفنازیدیم بود و این امر نیز حاکی از افزایش مقاومت به این دارو در کشور ما نسبت به گذشته می باشد که با توجه به این نتایج بایستی جهت جلوگیری از افزایش مقاومت در مصرف آنتی بیوتیک های فوق دقت نمود.

در این مطالعه مقایسه الگوی مقاومت اشرشیا کلی تولید کننده ESBL و اشرشیا کلی که ESBL تولید نمی کند، نشان داد که مقاومت باکتری های تولید کننده ESBL نسبت به کینولون ها و آمینوگلیکوزیدها بالاست که نتایج بدست آمده با مطالعه Babypadmini و همکاران هم خوانی دارد (۲۶) و می توان آن را اینگونه توجیه کرد که پلاسمیدهای حامل ژن بتالاکتامازهای وسیع الطیف ممکن است ژنهای مقاومت به آنتی بیوتیک های غیر بتالاکتام را به باکتری های دیگر هم انتقال دهند. مطالعه شریف زاده و همکاران در دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد نیز موید این امر است که انتقال مقاومت در سایر خانواده انتروباکتریاسه نیز صورت می گیرد و این امر می تواند به افزایش روز افزون مقاومت دارویی این خانواده منجر گردد (۲۷). از این رو بایستی در مصرف این آنتی بیوتیک ها به طرز صحیح و معقول عمل شود. مصرف محدود این

### منابع:

1. Vincent JL. Nosocomial infections in adult intensive care units. *Microbes Infect.* 2004; 6: 1004-14.
2. Nathisuwan S, Burgess DS, Lewis JS. Extended-spectrum beta-lactamases: epidemiology, detection, and treatment. 2<sup>nd</sup> ed. *Pharmacotherapy.* 2001 Aug; 21(8): 920-8.
3. Galas M, Decousser JW, Breton N, Godard T, Allouch PY, Pina P. College de Bacteriology Virology hygiene (ColBVH) study group. Nationwide study of the prevalence, characteristics, and molecular epidemiology of extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in France. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008 Feb; 52(2): 786-9.
4. Dieckhaus KD, Cooper BW. Infection control concepts in critical care. *Crit Care Clin.* 1998 Jan; 14(1): 55-70.
5. Colodner R. Extended-spectrum beta-lactamases: a challenge for clinical microbiologists and infection control specialists. *Am J Infect Control.* 2005 Mar; 33(2): 104-7.

6. Hrabak J. [Clinically important beta-lactamases of gram-negative bacteria: extended-spectrum beta-lactamases (ESBL)]. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*. 2007 Aug; 56(3): 103-11.
7. Rossolini GM, Mantengoli E, Docquier JD, Musmanno RA, Coratza G. Epidemiology of infections caused by multiresistant gram-negatives: ESBLs, MBLs, panresistant strains. *New Microbiol*. 2007 Jul; 30(3): 332-9.
8. Dashti AA, West PW. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* isolated in the Al-Amiri Hospital in 2003 and compared with isolates from the Farwania hospital outbreak in 1994-96 in Kuwait. *J Chemother*. 2007 Jun; 19(3): 271-6.
9. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev*. 2005 Oct; 18(4): 657-86.
10. Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Romero L, Martinez-Martinez L, Muniain MA, Perea EJ, et al. Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in nonhospitalized patients. *J Clin Microbiol*. 2004 Mar; 42(3): 1089-94.
11. Chaudhary U, Aggarwal R. Extended spectrum -lactamases (ESBL) - An emerging threat to clinical therapeutics. *Indian J Med Microbiol*. 2004 Apr-Jun; 22(2): 75-80.
12. Sinha M, Srinivasa H, Macaden R. Antibiotic resistance profile & extended spectrum beta-lactamase (ESBL) production in *Acinetobacter* species. *Indian J Med Res*. 2007 Jul; 126(1): 63-7.
13. Mathur P, Kapil A, Das B, Dhawan B. Prevalence of extended spectrum beta lactamase producing gram negative bacteria in a tertiary care hospital. *Indian J Med Res*. 2002 Apr; 115: 153-7.
14. NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards). Performance standards for antimicrobial disk susceptibility test. 7<sup>th</sup> ed. Approved standards, NCCLS Document M2-A7, 20(1): Wayne PA. 2000.
15. Melzer M, Petersen I. Mortality following bacteraemic infection caused by extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *E. coli* compared to non-ESBL producing *E. coli*. *J Infect*. 2007 Sep; 55(3): 254-9.
16. Tasli H, Bahar IH. Molecular characterization of TEM- and SHV-derived extended-spectrum beta-lactamases in hospital-based Enterobacteriaceae in Turkey. *Jpn J Infect Dis*. 2005 Jun; 58(3): 162-7.
17. Villegas MV, Correa A, Perez F, Miranda MC, Zuluaga T, Quinn JP, et al. Prevalence and characterization of extended-spectrum beta-lactamases in *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* isolates from Colombian hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2004 Jul; 49(3): 217-22.
18. Zhou L. Pathogens and associated factors of infections in PICU. Shanghai second medical university afflicted shanghai children medical center: 2001.
19. Wu TL, Chia JH, Su LH, Kuo AJ, Chu C, Chiu CH. Dissemination of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in pediatric intensive care units. *J Clin Microbiol*. 2003 Oct; 41(10): 4836-8.
20. Daoud Z, Hakime N. Prevalence and susceptibility patterns of extended-spectrum betalactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in a general university hospital in Beirut, Lebanon. *Rev Esp Quimioter*. 2003 Jun; 16(2): 233-8.
21. Chitsaz M, Bazargan M, Mirzaee M. [Prevalence and significance of ESBL production among *Escherichia coli* clinical isolates of three university hospital in Tehran. 1<sup>st</sup> Iranian Congress of clinical Microbiology 8-10 May 2007. Shiraz, Iran.]Persian
22. Mirsalehian A, Feizabadi M, Akbari Nakhjavani F, Jabal ameli F, Goli H. [Prevalence of extended Spectrum beta lactamases among strains of *Pseudomonas aerogiosa* isolated from burn patients. Tehran Univ Med Sci J. 2008; 66(5): 343-7.]Persian

23. Shah AA, Hasan F, Ahmed S, Hameed A. Characteristics, epidemiology and clinical importance of emerging strains of Gram-negative bacilli producing extended-spectrum beta-lactamases. *Res Microbiol*. 2004 Jul-Aug; 155(6): 409-21.
24. Shahcheraghi F, Nasiri S, Naviri H. [Detection of bla-SHV and bla-TEM beta-lactamase genes in antibiotic resistant *Escherichia coli* isolated from clinical samples in Tehran hospitals. *Iranian J Med Microbiol*. 2007; 3: 1-8.]Persian
25. Moubareck C, Daoud Z, Hakime NI, Hamze M, Mangeney N, Matta H, et al. Countrywide spread of community- and hospital-acquired extended-spectrum beta-lactamase (CTX-M-15)-producing Enterobacteriaceae in Lebanon. *J Clin Microbiol*. 2005 Jul; 43(7): 3309-13.
26. Babypadmini S, Appalaraju B. Extended spectrum -lactamases in urinary isolates of *Escherichia coli* and *klebsiella pneumoniae* - Prevalence and susceptibility pattern in a tertiary care hospital. *Indian J Med Microbiol*. 2004 Jul-Sep; 22(3): 172-4.
27. Sharif Zadeh A, Hemmat Zadeh F, Namjou AR, Danesh A. [Antibiotic susceptibility among antibiotic resistant *Salmonellae* isolated from children (0-2 years) affected by diarrhea in Shahrekord and resistance factor transmissibility to *E. coli* K12. *Shahrekord Univ Med Sci J*. 2004; 1(6): 1-6.]Persian

